UNIVERSITE D'ALGER
INSTITUT DES SCIENCES MEDICALES
Année 1972 — N°

Resultats à 5 ans de la chimiotherapie intermittente bihebdomadaire de la tuberculose pulmonaire par isoniazide et streptomycine

THESE

Pour le Doctorat de l'Université "Mention Médecine"

présentée et soutenue publiquement

le 3 Juin 1972

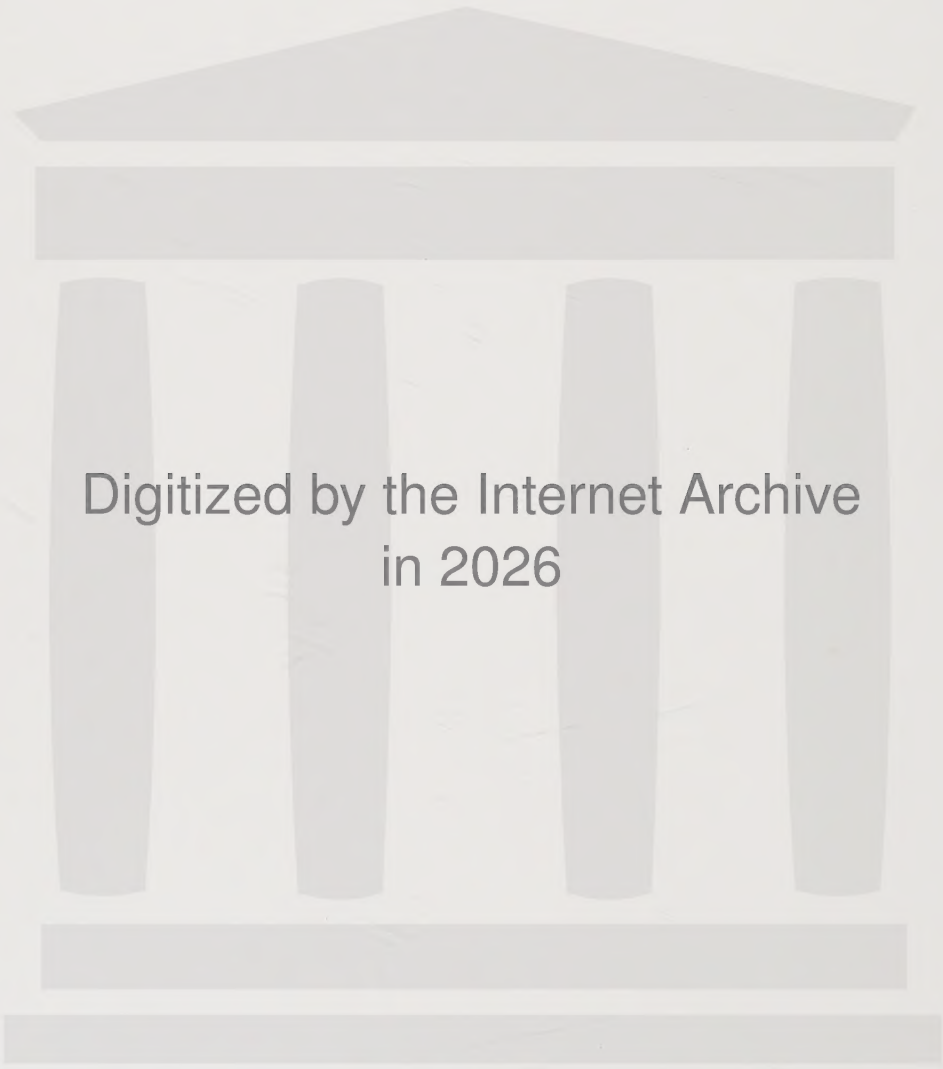
par

YOUCEF GHASSAN
né le 16 Avril 1945
à Bassatine — SYRIE

Membres du Jury :

M. P. CHAULET, Professeur de Pneumo-Phtisiologie ..... **Président**

MM. D. LARBAOUI, Professeur de Pneumo-Phtisiologie .....
A. BERRAH, Professeur de Médecine Générale et Thérapeutique ..... **Juges**
M. DRIF, Professeur de Médecine Expérimentale .....


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547002_0003

UNIVERSITE D'ALGER
INSTITUT DES SCIENCES MEDICALES
Année 1972 — N°

Resultats à 5 ans de la chimiotherapie intermittente bihebdomadaire de la tuberculose pulmonaire par isoniazide et streptomycine

THESE

Pour le Doctorat de l'Université " Mention Médecine "

présentée et soutenue publiquement

le 3 Juin 1972

par

YOUCEF GHASSAN

né le 16 Avril 1945

à Bassatine — SYRIE

Membres du Jury :

M. P. CHAULET, Professeur de Pneumo-Phtisiologie ..... **Président**

MM. D. LARBAOUI, Professeur de Pneumo-Phtisiologie .....

A. BERRAH, Professeur de Médecine Générale et Thérapeutique ..... **Juges**

M. DRIF, Professeur de Médecine Expérimentale .....

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins graduits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce que s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A la Patrie Arabe.

A sa cause de lutte socialiste

et anti-impérialiste

je dédie cette thèse.

Je dédie cette thèse :

A mon père, disparu avant de me voir arriver.

A ma mère

A ma femme

A ma fille

en témoignage de mon affection indescriptible

A mes frères et soeurs, pour l'amour qu'ils m'ont toujours manifesté.

A mes beaux-parents et notamment à mon beau père et à ma belle mère, en signe de reconnaissance pour tout le bien qu'ils ont fait pour moi pendant ma présence parmi eux. Qu'ils trouvent ici tous les sentiments sincères que j'ai à leur égard.

A mon camarade et ami Michel

A mon ami et frère Kassem

A tous les collègues de la Section d'Alger de l'Union Nationale des Etudiants Syriens.

A mes camarades et compagnons de lutte :

Palestiniens, Marocains, Yéménites, Erythréens, Vietnamiens, et Coréens, en leur affirmant ma détermination à suivre leur chemin jusqu'à la victoire de notre cause commune.

A Paul -Louis,

A Madame LUCAS F

A Madame LABORDE

Pour les beaux souvenirs que j'ai gardés d'eux pendant toute la durée de mon séjour en Algérie.

A Monsieur le Professeur CHAULET, notre maître

et Président du Jury :

Nous n'avons pas eu la chance de travailler dans son service, mais pendant de longs mois de travail en commun, nous avons pu apprécier sa modestie, ses larges connaissances scientifiques et son sens aigu de la concision, de la précision et de l'exactitude. Son esprit scientifique et critique, qu'il a maintes fois exprimé, que ce soit dans les cours magistraux qu'il nous faisait, ou que ce soit pendant notre travail avec lui, nous sera toujours présent à l'esprit dans l'exercice futur de notre métier.

Qu'il trouve ici le signe de nos profonds remerciements, de notre gratitude et de notre assurance que nous resterons fidèle à sa pensée et à son exemple.

A Monsieur le Professeur LARBAOUI.

Si nous n'avons pas pu bénéficier directement de sa grande expérience clinique, son enseignement magistral, son explicité, sa clarté dans l'expression comme dans la pensée nous ont marqué profondément.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude d'avoir accepté de siéger dans le Jury, et le témoignage de notre haute considération.

A Monsieur le Professeur BERRAH

Vous nous avez accueilli aimablement dans votre service, vous avez été toujours volontaire pour nous expliquer, nous enseigner et nous guider dans l'acquisition des sciences médicales.

Votre expérience clinique, votre sérieux dans le travail et vos larges connaissances nous ont été de grands apports.

Que vous trouviez ici le symbole de notre profonde gratitude et l'assurance de notre grand estime.

A Monsieur le Professeur DRIF,

Votre gentillesse, votre bonté et votre amabilité que vous nous avez réservées dans votre service nous ont permis de bien nous adapter au rythme haletant du travail de votre service.

Votre enseignement brillant, votre expérience appréciable nous ont beaucoup aidé à bénéficier largement de cette branche médicale et de secours qu'est la réanimation.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer toute notre gratitude et tout notre dévouement.

A nos Maîtres de la Faculté

A nos Maîtres des Hopitaux

" Un progrès important a été récemment réalisé dans la chimiothérapie de la tuberculose lorsqu'on a découvert qu'un traitement fondé sur la prise intermittente bihebdomadaire de streptomycine et d'isoniazide était efficace.....
Une formule qui semblerait particulièrement prometteuse consisterait à prévoir une brève période initiale de chimiothérapie quotidienne intensive suivie des prises intermittentes convenablement espacées....."

COMITE OMS DES EXPERTS

DE LA TUBERCULOSE, 1964.

Table des Matières

INTRODUCTION page 1

CHAPITRE I page 4

Matériel et méthodes de travail

A. Le matériel :

A_1 - le lieu de l'enquête

A_2 - choix des malades

A_3 - les groupes thérapeutiques

B. Méthodes de travail page 7

C. Présentation des groupes thérapeutiques page I2

C_1 - les exclusions

C_2 - les groupes thérapeutiques soumis à l'analyse

C_3 - les régimes thérapeutiques et la posologie

CHAPITRE II

Résultats page 20

A. Résultats généraux page 22

B. Résultats analysés selon les groupes thérapeutiques et par année.

B_1 - au cours des I2 premiers mois

B_2 - au cours de la 2ème année

B_3 - au cours de la 3ème année

B_4 - les rechutes

a) Rechutes de la 2ème année

b) Rechutes de la 3ème année

B_5 - Au cours de la 4ème et de la 5ème année.

CHAPITRE III

COMMENTAIRES page 36

I. Comparaison avec la littérature mondiale

A - Résultats obtenus au I2e mois

B - Résultats obtenus éloignés

C - Conclusions

II. Utilité de la phase initiale quotidienne page 54

Conclusions page 60

Bibliographie page 65

I N T R O D U C T I O N

La chimiothérapie intermittente de la tuberculose pulmonaire constitue, en raison de sa portée pratique dans la lutte antituberculeuse, une des plus grandes découvertes des dix dernières années.

L'idée d'employer les médicaments antituberculeux en intermittence est ancienne. Dès 1947, CORPER et COHN avaient étudié la possibilité d'administrer à l'animal la streptomycine de façon intermittente. Plus tard, d'autres chercheurs, entre 1950 et 1956, ont étudié l'application intermittente de streptomycine et PAS, de streptomycine seule et de streptomycine associée à l'isoniazide d'emblée ou après une phase initiale intensive.

C'est à partir des années 60, et en vue d'améliorer la qualité de la lutte antituberculeuse dans les pays où la tuberculose constitue un problème majeur de Santé Publique, qu'une étude systématique de la chimiothérapie intermittente par isoniazide et streptomycine a été entreprise. L'étude expérimentale a été faite in vivo : par GRUMBACH et RIST, de 1952 à 1965 ; par HOBBY et LENERT en 1953, PALMER, FEREBEE et HOPWOOD en 1956, et in vitro : par DICKINSON et MITCHISON de 1966 à 1970 (20).

Enfin une importante enquête clinique comparative a été menée au Centre de la Chimiothérapie de Madras, rapportée en 1963 pour la première fois (26). Cette enquête a établi que l'administration intermittente, deux fois par semaine, de streptomycine et isoniazide à forte dose est aussi efficace que l'administration quotidienne d'isoniazide et de PAS.

A partir de cette enquête contrôlée il est apparu possible aux experts OMS de la Tuberculose de recommander l'administration intermittente des drogues, pour offrir aux tuberculeux une chimiothérapie efficace, ambulatoire et entièrement supervisée.

Depuis 1964 le succès du traitement intermittent bihebdomadaire par isoniazide et streptomycine a conduit à l'étude de nombreux autres régimes intermittents (associant : isoniazide, streptomycine, pyrazinamide ; ou isoniazide et ethionamide ; ou isoniazide et PAS ; ou isoniazide et rifampicine ; rifampicine et ethambutol) et à l'étude de l'administration des médicaments deux fois ou même une seule fois par semaine.

O
O O

A la suite des premières publications du Centre de Chimiothérapie de Madras, la chimiothérapie intermittente de la tuberculose pulmonaire, par isoniazide et streptomycine deux fois par semaine a été appliquée à Alger à partir de Décembre 1963.

L'expérience d'Alger a été déjà rapportée à plusieurs reprises ; devant la Société algérienne de Pneumo-Phtisiologie (1964), à la 18ème et à la 19ème Conférence Internationale de la Tuberculose, (Munich 1965, Amsterdam 1967) devant la Société Française de la Tuberculose (1968) la Société Maghrébine de Pneumo Phtisiologie (1969, 1972) et le 16ème Congrès français de la Tuberculose et des maladies respiratoires (Bordeaux 1970), aux journées Médicales du Proche et Moyen-Orient (Beyrouth 1970).

Le but de notre travail est de présenter les résultats éloignés de l'expérience d'Alger.

Ces résultats confirment sur une longue série, les résultats obtenus à Madras (NAZARETH et coll. 1966 ; RAMAKRISHNAN et coll. 1969) au cours d'une enquête contrôlée pour une même période d'observation : quatre ans de surveillance après l'année de la chimiothérapie intermittente.

En outre, ils démontrent de façon empirique l'efficacité à long terme de cette méthode de traitement de la tuberculose pulmonaire et sa facilité d'application sur le terrain comme méthode de routine.

CHAPITRE I

MATERIEL ET METHODES DE TRAVAIL

A - LE MATERIEL

A_1 - Le lieu de l'enquête :

L'enquête s'est déroulée, de 1963 à 1970, à la Clinique Pneumo - phtisiologique du Centre Hospitalier et Universitaire d'Alger, installé à l'époque à l'hôpital Mustapha et comportant un pavillon d'hospitalisation de 96 lits et un dispensaire antituberculeux voisin.

Tous les malades soumis à l'enquête ont été hospitalisés. La phase initiale du traitement a donc eu lieu à l'hôpital. Par la suite, les malades ont reçu leur traitement ambulatoire généralement au dispensaire dépendant de la Clinique de Pneumophtisiologie parfois dans un des dispensaires de la ville d'Alger.

A_2 - Choix des malades :

Les malades soumis à l'enquête ont été recrutés pour la majorité des cas dans l'agglomération d'Alger. Ils se sont présentés à la consultation du dispensaire antituberculeux ou ont été adressés à l'hôpital par un médecin praticien. Tous présentaient un ou plusieurs symptômes respiratoires qui était à la base du recrutement ; n'ont été retenus pour l'enquête que des cas de tuberculose authentiques, prouvée par la découverte de bacilles de KOCH dans l'expectoration des malades à l'examen direct ou à la culture seulement.

L'enquête ayant été empirique, plusieurs régimes ont été successivement employés.

La chimiothérapie intermittente à été appliquée d'emblée, dans une première série recrutée en 1963-1964, afin de confirmer les résultats obtenus à Madras.

Par la suite, la chimiothérapie intermittente a été utilisée après une phase de chimiothérapie continue plus ou moins longue, lorsqu'on a constaté que le traitement intermittent était la seule méthode permettant d'assurer un traitement ambulatoire efficace.

Enfin, la préférence a été donnée à la chimiothérapie intermittente instaurée après quatre semaines de chimiothérapie continue, lorsqu'il est apparu qu'il était inutile de prolonger au delà d'un mois la phase de chimiothérapie initiale quotidienne.

C'est ainsi, qu'au total, 358 malades ont été admis à cette enquête et soumis à la chimiothérapie intermittente.

76 d'entre eux doivent être exclus de l'analyse des résultats parce qu'ils n'ont pas reçu un an de chimiothérapie intermittente pour des raisons diverses, autres que l'échec thérapeutique ; ces raisons seront analysées dans les résultats.

A3 - Les Groupes thérapeutiques :

Rétrospectivement, les malades dont les résultats peuvent être analysés au bout d'un an au moins peuvent se répartir en trois groupes :

- Dans le premier groupe de 21 malades, la chimiothérapie intermittente par isoniazide et streptomycine, deux fois par semaine a été administrée d'emblée.

Les deux autres groupes ont reçu une phase de chimiothérapie quotidienne initiale plus ou moins longue avec trois médicaments antibacillaires : isoniazide, streptomycine et PAS en règle, et dans quelques cas, thiacétazone ou ethionamide à la place de PAS. La longueur inégale de cette phase initiale permet de distinguer :

- Le 2ème groupe de 118 malades, a reçu cette chimiothérapie triple initiale pendant 29 jours en moyenne (Chiffres extrêmes : 24-31 jours).

- Le 3ème groupe de 143 malades a reçu cette chimiothérapie triple initiale pendant 66 jours en moyenne (Chiffres extrêmes 37-212 jours).

TABLEAU 1

Les groupes thérapeutiques

Groupes thérapeutiques	Durée moyenne de la chimiothérapie quotidienne initiale	Nombre de malades
1er groupe	0 jour	21
2ème Groupe	29 jours (24-31)	118
3ème Groupe	66 jours (37-212)	143
TOTAL	---	282

B - METHODES DE TRAVAIL

B_1 - Cette enquête est retrospective, c'est-à-dire que le recul d'observation, en fin 1971, n'est pas le même pour les 282 malades soumis à l'enquête. En effet les 282 malades ayant commencé leur traitement à des périodes différentes, entre décembre 1963 et juin 1969, le recul d'observation est différent pour chacun des groupes de malades admis chaque année à l'enquête.

C'est ainsi que 241 malades ont été surveillés et suivis pendant 2 ans, 177 malades pendant 3 ans, 134 malades pendant 4 ans, et 93 malades jusqu'à la fin de la 5è année après le début du traitement (tableau 2).

Cette enquête est aussi le reflet du travail de routine d'un dispensaire antituberculeux, c'est-à-dire qu'au delà de la première année de traitement, les malades ne sont pas restés sous contrôle médical strict et que certains d'entre eux ont été perdus de vue. Cependant plus de 50 % des malades dans chacune des cohortes annuelles sont restés sous contrôle, ce qui nous permet de présenter des résultats significatifs.

B_2 - Pour que cette enquête empirique et rétrospective puisse être analysée, les méthodes de travail ont été aussi standardisées que possible.

TABLEAU 2

NOMBRE DE MALADES CONSERVES SOUS
SURVEILLANCE MEDICALE

Traitement commencé en	1è année	2ème année	3ème année	4ème année	5ème année
1963 - 64	22	19	15	15	14
1965	47	42	34	27	22
1966	73	65	55	48	33
1967	63	56	46	36	24
1968	60	52	27	8	
1969	17	7			
T O T A L	282	241	177	134	93

Pour tous les malades, le traitement commencé à l'hôpital (la durée de l'hospitalisation a été en général celle de la chimiothérapie quotidienne) a été poursuivi au dispensaire sur le mode ambulatoire.

La surveillance des malades au cours du traitement :

Un examen clinique, une radiographie thoracique et un examen bactériologique (bacilloscopie directe et culture) ont été pratiqués tous les mois pendant les trois premiers mois.

Par la suite, la surveillance s'est réduite à un examen clinique et bactériologique mensuel et un examen radiologique trimestriel jusqu'au 12ème mois.

Du 12ème mois au 24ème mois, la surveillance a consisté en une bacilloscopie mensuelle, associée à une culture et à une radiographie pulmonaire au 18ème et 24ème mois. La plupart des malades ont reçu au cours de la 2ème année de l'isoniazide seul, de façon non contrôlée.

Au delà de 24ème mois, les malades ont été convoqués tous les six mois pour un examen elinique, radiologique et bactériologique (bacilloscopie et culture des crachats), jusqu'à la fin de la 5ème année.

Interprétation des radiographies :

Tous les examens radiologiques (radiographie pulmonaire pendant les 2 premières années, radiophotographie ultérieurement) ont été lues par deux lecteurs au moins et les résultats de cette double lecture ont été interprétés en fonction de la classification de la NTA(1)

---

(1) CLASSIFICATION NATIONAL TUBERCULOSIS ASSOCIATION, New York 1955, Révision 1961.

Etendue 1 : Lésions minimes : lésions discrètes, sans excovation manifeste, localisées dans une partie limitée de l'un ou des deux poumons.

L'étendue totale des lésions, sans tenir compte de leur distribution, ne devra pas dépasser l'équivalent du volume du tissu pulmonaire qui siège au dessus de la 2ème articulation chondrostenale et de l'épine de la 4ème vertèbre dorsale ou le corps de la 5ème.

Etendue II : Lésions modérément importantes : Un seul ou les deux poumons peuvent être atteints, mais l'étendue totale des lésions ne doit pas dépasser les limites suivantes :

- Lésions discrètes disséminées qui ne doivent pas s'étendre au-delà du volume d'un poumon (ou de son équivalent dans les 2 poumons) :

- Lésions denses et confluentes qui ne doivent pas dépasser le 1/3 du volume d'un poumon. Le diamètre total des cavités doit être inférieur à 4 cm.

Etendue III : Lésions très importantes : lésions plus étendues que les lésions modérées.

On a précisé, en outre, s'il existait ou non des images cavitaires.

L'étude bactériologique des crachats :

La recherche de bacilles de Koch à l'examen direct et en culture a été faite au laboratoire de la Clinique de Pneumophtisiologie.

De plus, chez 189 des 282 malades, soit dans 67 % des cas, un test de sensibilité a été fait à l'Institut Pasteur d'Alger (Pr. Grosset puis Pr. Ag. F. Boulahbal). Ces tests ont montré la sensibilité de la souche bacillaire à l'izoniazide, streptomycine et PAS, que les malades aient été ou non traités auparavant. Pour les malades qui n'ont pas eu de test de sensibilité, l'interrogatoire répété a montré l'absence de tout antécédent thérapeutique. La découverte d'une résistance primaire ou acquise à l'isoniazide et streptomycine a toujours été une cause d'exclusion.

L'interpretation et codification des résultats :

Les dossiers des malades constitués par les documents rassemblés au cours de l'hospitalisation, et les documents collectés dans les dispensaires au cours du traitement ambulatoire, ont permis d'évaluer les résultats.

Le succès a été défini au 12ème mois du traitement et au cours des 4 années ultérieures comme une négativation durable de l'expectoration (à l'examen direct et en culture) associée à une évolution favorable des lésions radiologiques (effacement plus ou moins total des opacités, fermeture ou évolution bulleuse des cavités).

L'échec a été défini de façon large et prudente : toutes les évolutions défavorables survenues au cours des 12 premiers mois ont été considérées comme des échecs.

La rechute, enfin, a été définie par la réapparition de bacilles de KOCH dans l'expectoration (à l'examen direct ou en culture) accompagnée ou non de détérioration radiologique au delà du 12ème mois pendant les 4 années de surveillance.

Ces résultats ont été enregistrés sur fiches perforées en fonction d'un code de dépouillement ; le tri des fiches perforées s'étant effectué manuellement.

C - PRESENTATION DES GROUPES THERAPEUTIQUES

Sur 358 malades sélectionnés au départ, 76 ont été exclus pour des raisons diverses autres que l'échec thérapeutique , nous présentons donc successivement :

1) Les exclusions ;

2) Les groupes thérapeutiques soumis à l'analyse.

C_1 - LES EXCLUSIONS

Les effets secondaires de la chimiothérapie (toxicité ou intolérance) n'ont jamais été la cause des exclusions.

Les 76 cas exclus se répartissent de la façon suivante (tableau 3).

TABLEAU 3

Les exclusinns de l'enquête

MALADES RECRUTES AU DEPART		358
MALADES EXCLUS		76
DECES pour affection non tuberculeuse	3	
RESISTANCE PRIMAIRE	16	
RAISONS ORGANISATIONNELLES	57	
EFFECTIFS ANALYSES		282

- 3 malades sont décédés au cours de la première année après négativation bactériologique, d'une affection non tuberculeuse (diabète, cancer).
- 16 malades présentaient une résistance primaire : la découverte de la résistance bactérienne a entraîné le changement du traitement avant le 12ème mois et donc l'exclusion de l'enquête.
- 57 malades ont dû interrompre le traitement pour diverses raisons organisationnelles qui méritent d'être précisées (Tableau 4).

TABLEAU 4

Analyse des causes d'exclusions

	début de traitement en 1963-64-65	66-67	68 - 69	TOTAL
Décédés d'affections non tuberculeuses	0	1	2	3
Résistance primaire (ou initiale)	3	7	6	16
RAISONS ORGANISATIONNELLES				57
Mauvaise indication	6	3	0	9
Résidents loin du dispensaire dans le grand Alger.	11	0	1	12
Résidents hors d'Alger	5	2	0	7
Arrêt du traitement pour cause de déménagement.	2	5	5	12
Adresse incomplète convocation impossible	0	0	5	5
Autres causes	4	5	3	12

+ 9 malades ont été exclus pour mauvaise indication thérapeutique. L'interrogatoire, insuffisant au début du traitement, n'a pas décelé l'existence d'antécédents thérapeutiques expliquant une résistance acquise à l'isoniazide ou streptomycine.

+ 12 malades ont été exclus parce qu'ils ne pouvaient pas se présenter régulièrement au dispensaire antituberculeux, bien que demeurant à Alger et qu'ils ont fini par abandonner le traitement intermittent.

+ 7 malades ont été exclus pour une raison similaire (résidant hors d'Alger), le traitement ambulatoire intermittent n'étant pas organisé dans le dispensaire de leur lieu de résidence.

+ 12 malades ont été exclus, leur traitement intermittent ayant été interrompu parce qu'ils ont déménagé au cours de la première année.

+ 5 malades ont été exclus, en raison d'un défaut de coordination : des changements d'adresses incontrôlés ou des adresses mal enregistrées au dispensaire, n'ont pas permis de les convoquer lorsqu'ils ont été "défaillants" au traitement ambulatoire.

+ 12 malades ont été exclus pour des raisons diverses : psychopathie, alcoolisme, non coopération, qui auraient pu être corrigées par une meilleure prise en charge technique et psychologique au centre de soins ambulatoires.

C_2 - LES GROUPES THERAPEUTIQUES SOUMIS A L'ANALYSE

Les 282 malades recrutés pour l'enquête ont été répartis en trois groupes selon la durée de la phase de chimiothérapie quotidienne initiale.

Ces trois groupes ont été constitués, nous l'avons déjà vu, a posteriori, en fonction d'un histogramme représentant la répartition des malades selon la durée de la chimiothérapie quotidienne initiale (tableau 5) .

Ces trois groupes thérapeutiques seront comparés sous différents aspects :

Condition générale :

Etat radiologique et bactériologique initial.

X

X X

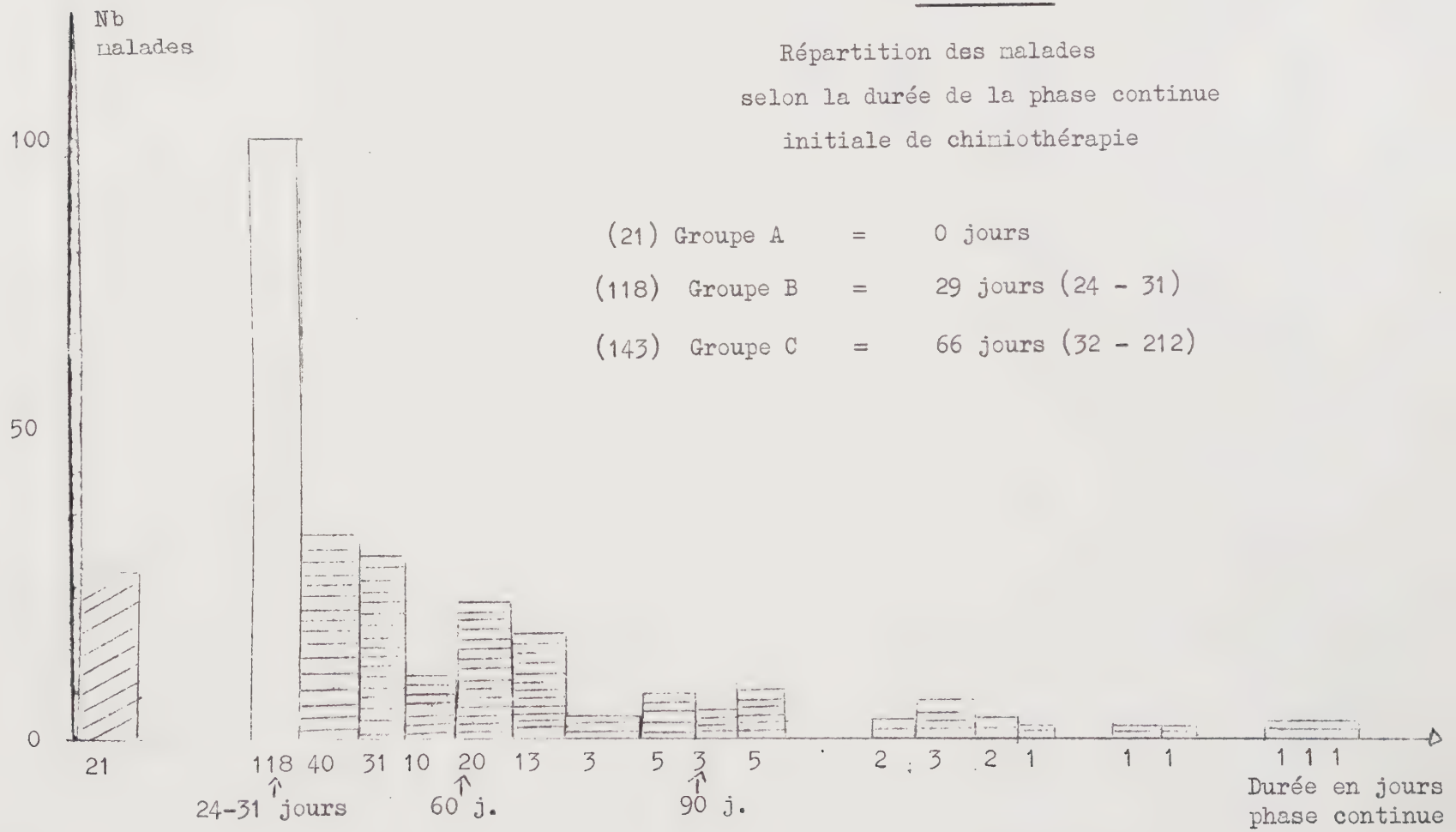
TABLEAU 5.

Répartition des malades
selon la durée de la phase continue
initiale de chimiothérapie

(21) Groupe A = 0 jours

(118) Groupe B = 29 jours (24 - 31)

(143) Groupe C = 66 jours (32 - 212)



Conditions générales:sexe, âge et poids :

Il existe de légères variations dans la proportion des sexes dans chaque groupe, car il n'y a pas eu de randomisation au début de l'enquête. Mais il n'y a pratiquement aucune différence en ce qui concerne l'âge moyen et le poids moyen selon les groupes.

TABLEAU 6

Sexe, âge, poids selon les groupes thérapeutiques

	1er groupe	2è groupe	3è groupe	total
Sexe M	6	79	75	160
Sexe F	15	39	68	122
Age moyen (ans)	27 (14-50)	29 (15-71)	34 (14-84)	30
Poids moyen (kg)	48,7 (36-59)	50,9 (35-72)	49,1 (35-74)	49,6

Dans le premier groupe, 6 hommes et 15 femmes ont été sélectionnés, contre 79 hommes et 39 femmes dans le 2ème groupe et 75 hommes, 68 femmes dans le 3ème groupe, soit 160 hommes contre 122 femmes pour les trois groupes.

L'âge moyen est de 27 ans (14-50 ans chiffres extrêmes) pour le premier groupe ; 29 ans (15-71 ans chiffres extrêmes) pour le second groupe et 34 ans (14-84 ans chiffres extrêmes) pour le troisième groupe.

soit un âge moyen général de 30 ans pour tous les malades.

Le poids moyen est de 48,7 kg (36-59 kg chiffres extrêmes) pour le 1er groupe, 50,9 kg (35-72 kg chiffres extrêmes) pour le 2è groupe, enfin 49,1 kg (35-74 kg, chiffres extrêmes) pour le 3ème groupe, soit au total un poids moyen général de 49,6 kg pour tous les malades.

Etat radiologique et bactériologique quotidien initial

De même, il y a de légères différences majeures entre les trois groupes sous l'aspect de la gravité de la maladie et de l'étendue des lésions : ce sont des formes de tuberculose très riche en bacilles (découverts à l'examen direct dans 92 % des cas), cavitaire, dans 91,1 % des cas, étendue à plus de deux segments dans 97,5 % des cas.

TABLEAU 7

Etat rédiologique et bactériologique initial.

	1è groupe 21	2è groupe 118	3è groupe 143	total	
cavitaires	21	107	129	257	91,1 %
non cavitaires	0	11	14	25	8,9 %
Etendue selon classification N T A I	0	4	3	7	2,5 %
II	13	70	67	150	53,2 %
III	8	44	73	125	44,3 %
Z + C +	20	111	128	259	92 %
Z - C +	1	7	15	23	8 %

Dans ce tableau, on recense 25 malades atteints de tuberculose pulmonaire non cavitaire soit 8,9 % des cas, 7 malades soit 2,5 % des cas dont la tuberculose étendue à 1 segment ; 150 malades soit 5,3 % dont la tuberculose est étendue à plus d'un segment et moins d'un lobe et 125 malades soit 44,3 % plus d'un lobe.

On constate que la tuberculose est plus étendue dans le 3è groupe que dans le 2è groupe.

Les Bacilles de KOCH ont été découverts à l'examen direct dans 92 % des cas comme nous l'avons déjà signalé ; et dans 8 % des cas, ils ont été mis en évidence par la culture sur milieu sélectif, la Bacillos copie ayant été négative.

C3 - LES REGIMES THERAPEUTIQUES ET LA POSOLOGIE

Tous les malades à l'enquête ont reçu le régime suivant : au cours de la chimiothérapie quotidienne (malades des 2ème et 3ème groupes), un traitement antibiotique triple avec isoniazide 8 à 10 mg/Kg poids tous les jours en une seule prise matinale, streptomycine 1 g en injection IM et PAS actif 10 g sous forme de granulé à 50 % (20 g de granulé).

Certains malades ont reçu, au lieu de PAS, soit de la thiacétazone (150 mg/j) soit de l'éthionamide (500 mg/j).

Au cours de la chimiothérapie intermittente tous les malades ont reçu, deux fois par semaine, sous contrôle, 15 mg/kg de poids d'isoniazide en une seule prise matinale et le même jour, 1 g de streptomycine en injection IM.

C H A P I T R E II

A. RESULTATS GENERAUX

L'enquête rétrospective sur les 282 malades soumis à l'enquête et dont le traitement a commencé entre 1963 et 1969, permet, avec un recul d'observation différent selon la date du début du traitement, d'évaluer les résultats du traitement intermittent par isoniazide et streptomycine deux fois par semaine.

Au 12ème mois, sur 282 malades, 16 doivent être considérés comme des échecs soit 5,6 %.

Parmi les 241 malades gardés sous surveillance au cours de la 2ème année, 8 ont fait des rechutes soit 3,3 %.

Parmi les 177 malades contrôlés au cours de la 3ème année, 2 ont fait des rechutes soit 1,1 %.

Parmi les 134 malades contrôlés au cours de la 4ème année et les 93 malades contrôlés au cours de la 5ème année, il n'existe aucune rechute.

TABLEAU 8

Résultats Généraux

	NOMBRE	%
Cas analysés dans les 12 mois.	282	100 %
Echecs	16	5,6 %
Succès	266	94,4 %
Cas dans la 2ème année	241	100 %
Rechutes	8	3,3 %
Succès	233	96,7 %
Cas dans la 3ème année	177	100 %
Rechutes	2	1,1 %
Succès	175	98,9 %
Cas dans la 4ème année	134	100 %
Rechutes	0	0 %
Succès	134	100 %
Cas dans la 5ème année	93	100 %
Rechutes	0	0 %
Succès	93	100 %

Ces résultats généraux confirment les résultats déjà rapportés (2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12).

Ces résultats obtenus par la chimiothérapie intermittente sont comparables à ceux obtenus grâce à la chimiothérapie quotidienne classique. Cette comparaison n'était pas le but de notre enquête, aussi n'a-t-elle pas été faite.

Par contre, la détermination, a posteriori, des 3 groupes thérapeutiques de notre enquête, permet de comparer divers régimes de chimiothérapie, selon l'existence ou non d'une phase initiale de chimiothérapie quotidienne.

B. RESULTATS ANALYTIQUES SELON LES GROUPES THERAPEUTIQUES ET PAR ANNEE.

B_1 - Au cours des 12 premiers mois, pour les 282 malades analysés, les 16 échecs se répartissent dans les trois groupes thérapeutiques.

Il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes, et, notamment entre le 2ème et le 3ème groupe (Tableau n°9)

Tableau 9: Les échecs au 12ème mois

	groupe 1	groupe 2	groupe 3	total	%
Cas analysés	21	118	143	282	100 %
Echecs	2	8	6	16	5,6 %
Succès au 12ème mois	19	110	137	266	94,4 %

Pour le premier groupe thérapeutique, il y a eu 2 échecs ; 8 pour le 2ème groupe et 6 pour le 3ème groupe, soit 5,6 % d'échecs pour l'ensemble.

Mais ces échecs, tels qu'ils ont été définis, comportent en fait trois catégories de malades (tableau 10).

- 4 malades pour lesquels une déterioration radiologique et bactériologique est survenue, ce qui a fait décider l'interruption du traitement intermittent.

- Chez un malade il y a eu reprise bactériologique après négativation ; mais la sensibilité à l'izoniazide et à la streptomycine était conservée.

- chez 11 malades enfin la détérioration bactériologique s'est accompagnée de l'apparition d'une résistance bactérienne acquise à l'une au moins des deux drogues employées.

TABLEAU 10

Les échecs au cours de la 1è année

	1e groupe (21)	2è groupe (118)	3è groupe (143)	total
Détérioration radiologique et bactériologique sans résistance prouvée	1	1	2	4
Reprise bactériologique après négativation ; sensibilité aux antibiotiques conservée.	-	1	-	1
Résistance acquise	1	6	4	11
TOTAL	2	8	6	16

Nous rapportons ci-après les observations des 16 échecs rencontrés au bout de la 1ère année de chimiothérapie intermittente, groupe par groupe :

a) Echecs du premier groupe :

1) A..... Zohra (13231)

- Malade de 21 ans, pesant 51 kg, jamais traitée auparavant.
- La chimiothérapie intermittente est entreprise le 20.4.1964 d'emblée sans phase initiale de chimiothérapie continue. La négativation est obtenue au 2ème mois.

- En septembre 1964, soit 5 mois après le début de la chimiothérapie on constate une détérioration radiologique en même temps que l'expectoration redevient bacillifère à l'examen direct.

- Le traitement intermittent est interrompu en raison d'une évolution jugée défavorable au 5ème mois.
La culture étant négative il a été impossible de prouver que l'évolution défavorable était en rapport avec une résistance bactérienne.

2) Z..... Aïcha (13359)

- Malade de 34 ans, pesant 47 kg, déjà traitée irrégulièrement avant son entrée dans l'enquête.
- la souche bacillaire isolée chez cette malade est sensible à tous les antibiotiques : c'est pourquoi la chimiothérapie intermittente est entreprise le 26.6.64 d'emblée, sans phase de chimiothérapie initiale continue.
- Au 6ème mois, soit en décembre 1964, on constate une aggravation bactériologique avec réapparition de bacilles dans les crachats ; le traitement est alors modifié.
La culture du 3ème mois étant positive un nouveau test de sensibilité révèle l'existence d'une résistance à l'isoniazide. Il s'agit donc d'un échec en rapport avec une résistance bactérienne acquise.

b) Echecs du deuxième groupe :

1) K..... Bélaid (91)

- Malade, 21 pesant 40 kg, probablement déjà traité avant son entrée dans l'enquête (il aurait reçu 9 injections de streptomycine)
- La chimiothérapie initiale continue a été entreprise le 5.8.65, elle a été poursuivie pendant 30 jours ; le traitement intermittent commence le 5.9.65.
- 7 mois après le début du traitement, la bacilloscopie est positive, après une phase de négativation sans détérioration radiologique ; le traitement intermittent a été interrompu.
- les cultures n'ayant été faites, ni au début du traitement, ni au moment où il a été modifié, il est impossible d'expliquer cette évolution bactérienne défavorable par une résistance bactérienne prouvée.

2) S..... Mohamed (14732)

- Malade de 32 ans, pesant 51 kg jamais traité auparavant.
- La chimiothérapie intermittente est entreprise le 15.10.66, après 28 jours de chimiothérapie continue. La souche bacillaire isolée avant tout traitement est sensible aux antibiotiques.

- Malgré l'évolution radiologique favorable, le traitement intermittent est modifié le 29.4.67. au 7ème mois, en raison d'une résistance acquise à l'isoniazide décelée sur la culture du 6ème mois.

3) K..... Louisa (14760)

- Malade de 36 ans, pesant 63,4 kg jamais traitée auparavant, et ayant une souche bacillaire sensible aux antibiotiques.
- La chimiothérapie intermittente est entreprise le 29.10.66, après 28 jours de chimiothérapie quotidienne.
- Le 9.6.67, le traitement intermittent est interrompu, en raison d'une résistance acquise à l'isoniazide dépistée sur une culture positive au 6ème mois.
- A noter dans ce cas que la souche bacillaire isolée avant tout traitement était sensible à l'isoniazide, mais anormale vis à vis de l'ethionamide.

4) B..... Mohammed (68/377)

- Malade de 49 ans, pesant 55 kg jamais traité auparavant et porteur d'une souche bacillaire sensible aux antibiotiques avant tout traitement.
- Le traitement intermittent est entrepris le 29.6.68. après 28 jours de chimiothérapie quotidienne.
- l'image radiologique est peu modifiée au 6ème mois : il existe en effet, un cancer de l'apex associé à la tuberculose (cancer dont le malade mourra trois mois plus tard).
- le traitement intermittent est changé le 19.1.69, en raison de la découverte d'une résistance acquise à l'isoniazide et à la streptomycine sur la culture du 6ème mois.

5) G..... Rahina (15386)

- Malade de 23 ans, pesant 46 kg jamais traitée auparavant et présentant une souche bacillaire sensible aux antibiotiques.
- Le traitement intermittent est entrepris le 3.7.67, après 28 jours de chimiothérapie quotidienne.
- Malgré une évolution radiologique favorable, le traitement est modifié le 30.3.68, en raison de la découverte d'une résistance acquise à l'isoniazide sur la culture faite au 6ème mois.

6) T.... Deradji (9 SHE)

- Malade de 32 ans, jamais traité auparavant porteur d'une souche bacillaire sensible à tous les antibiotiques avant le traitement.

- le traitement intermittent est entrepris après 28 jours de chimiothérapie quotidienne ; il est modifié 9 mois après son début en raison d'une résistance acquise à l'isoniazide et à la streptomycine, prouvée sur la culture faite au 6ème mois.

7) N..... Yamina (68/150)

- Malade de 47 ans, pesant 46 kg jamais traitée auparavant et présentant une souche bacillaire sensible aux antibiotiques avant le traitement.
- le traitement intermittent est entrepris le 6.4.68 après 30 jours de chimiothérapie quotidienne. Il est interrompu le 8.10.68 en raison d'une détérioration radiologique et d'une aggravation bactérienne ; la bacilloscopie est positive ainsi que la culture qui révèle la présence d'une résistance acquise à l'isoniazide et à la streptomycine.

8) K..... Ali (68/878)

- Malade de 25 ans, pesant 61 kg et porteur d'une souche bacillaire sensible aux antibiotiques, jamais traité auparavant.
- le traitement intermittent est entrepris le 3.2.69 après 31 jours de chimiothérapie quotidienne.
- Malgré une évolution radiologique favorable au 12è mois, la culture est positive (94 colonies) la souche isolée, le 17.2.70 et testée : les bacilles isolés bien que dysgoniques sont sensibles aux antibiotiques.
- En raison de la persistance de l'image radiologique et des signes cliniques (hémoptysie) un traitement antibiotique de relais a été instauré à partir de Mars 70.

c) Echecs du 3ème groupe :

1) R..... Makika -68/718 et 69/907)

- Malade de 15 ans pesant 40 kg jamais traitée auparavant présentant des lésions pulmonaires très étendues (poumon gauche détruit) et une souche bacillaire sensible aux antibiotiques.
- Après 35 jours de chimiothérapie quotidienne, le traitement intermittent est entrepris le 30.11.68 ; ce traitement intermittent est régulièrement suivi pendant 1 an, dans un dispensaire anti-tuberculeux.
- (A noter 2 interruptions d'une semaine chacune au cours de l'année).
- le 14.11.69, soit au 12ème mois, les lésions radiologiques étant stationnaires, la bacilloscopie redevient positive ainsi que la culture ; l'antibiogramme révèle une résistance acquise à l'isoniazide et à la streptomycine.

2) S..... Hassani (14/812)

- Malade de 33 ans, pesant 62 kg déjà traité auparavant, mais présentant une souche bacillaire sensible aux antibiotiques, avant son entrée dans l'enquête.
- La chimiothérapie quotidienne est instaurée le 22.10.66 pendant 38 jours, puis commence le traitement intermittent.
- après 4 mois de chimiothérapie intermittente, le 1.3.67, on constate à l'occasion d'une hémoptysie une détérioration radiologique avec réouverture d'une caverne qui semblait se rétracter et réapparition de bacilles dans les crachats : deux bacilloscopies positives à 12/100 et à 5/100. Les 6 cultures faites à ce nonent là seront négatives, mais en raison de la détérioration clinique et radiologique le traitement intermittent a été interrompu et remplacé par un régine quotidien classique.

3) M.... Djaber (122)

- Malade de 29 ans, pesant 39 kg déjà traité auparavant et présentant une souche bacillaire sensible aux antibiotiques.
- Après 45 jours de chimiothérapie quotidienne, le traitement intermittent est entrepris en mai 1966.
- au 9ème mois du traitement on constate une détérioration bactériologique et radiologique.
- La culture révèle l'existence d'une résistance acquise à l'isoniazide ,d'une sensibilité limite à la streptomycine.

4) B..... Nacer (14586)

- Malade de 19 ans, pesant 51 kg présentant des lésions pulmonaires excavées bilatérales très étendues et une souche bacillaire sensible aux antibiotiques bien qu'il soit déjà traité depuis 1 mois, avant d'entrer dans l'enquête.
- La chimiothérapie quotidienne commence le 15.7.70 et après 68 jours devient intermittente.
- Au 12ème mois, l'état radiologique est modifié, mais des bacilles réapparaissent dans l'expectoration ; il s'agit d'une résistance acquise à l'isoniazide prouvée sur la culture faite à l'époque.

5) A.... Dehbia (34)

- Malade de 33 ans, pesant 45 kg jamais traité auparavant et présentant une souche bacillaire sensible aux antibiotiques.
- La chimiothérapie quotidienne est commencée le 28.1.69 et administrée pendant 69 jours, puis la malade est soumise au traitement intermittent.
- Le 24.9.69, soit au 8ème mois du traitement la bacilloscopie est fortement positive : resistance acquise à l'Isoniazide et à la streptomycine.

6) B.... Tayeb (68/858)

- Malade de 25 ans jamais traité auparavant présentant une souche sensible aux antibiotiques.
- La chimiothérapie quotidienne est instaurée le 26.I2.68, elle dure 33 jours, puis commence le traitement intermittent.
- On constate une détérioration radiologique et bactériologique au cours de la première année, sans que l'on ait prouvé l'apparition d'une résistance acquise.

Le nombre des échecs paraît élevé mais il est comparable à celui obtenu par un régime classique de Ière ligne et il tient à la définition trés large de l'échec qui a été adopté : toutes les évolutions jugées défavorables survenues au cours des I2 premiers mois ont été considérées comme "des échecs", ce qui explique qu'au début de notre expérience dans quelques cas, le traitement a été interrompu en raison d'une simple émission de bacilles, non confirmée par la culture.

Dans ces résultats analysés aurI2e mois, on peut se demander si la prolongation de la chimiothérapie quotidienne jusqu'à négativation pour les malades du 3ème groupe, n'a pas constitué un facteur favorable, et a supprimé les différences qui pouvaient exister entre le 2ème et le 3ème groupe : on a vu en effet que les malades du 3ème groupe avaient des lésions plus étendues que ceux du 2e groupe.

C'est pourquoi une vérification supplémentaire a été faite a postériori, sur des malades du 2ème groupe qui avaient été soumis délibérément à une chimiothérapie quotidienne initiale de 29 jours en moyenne.

Chez ces malades, l'administration quotidienne d'Antibiotiques a été interrompue à la fin du premier mois : les uns avaient à cette époque une bacilloscopie positive à l'examen direct (15), les autres étaients "négatives" à l'examen direct (38).

Ceux qui avaient une expectoration bacillifère étaient porteurs de lésions pulmonaires plus étendues que les malades négativés. Au 12ème mois, les résultats observés (bien que portant sur des petits échantillons) ont été comparables chez les uns et les autres : il n'y avait pas de différence significative entre les taux d'échecs observés.

Ces résultats tendent à montrer que, quelle que soit l'étendue des lésions radiologiques au début du traitement, et quel que soit l'état bactériologique à la fin du premier mois, il est inutile de prolonger au délà de 4 semaines la durée de la phase initiale de chimiothérapie quotidienne.

B_2 - A partir du 12ème mois, le nombre de malades soumis à l'analyse diminue, 27 malades ayant été perdus de vue, 241 cas restent à analyser entre le 12ème e .e 24ème mois.

Sur ces 241 cas,le succés thérapeutique a été confirmé 233 fois, huit rechutes ont été observées, deux dans le deuxième groupe, six dans le troisième groupe ; il n'y a pas de différence significative entre ces deux groupes.

TABLEAU 11

RESULTATS DE LA 2ème année

	groupe 1	groupe 2	groupe 3	total	%
Cas analysés	17	98	126	241	100
Rechutes	-	2	6	8	3,3
Succès	17	96	120	233	96,7

Tous ces malades ont reçu au cours de la 2ème année du traitement de l'isoniazide seul, le plus souvent tous les jours de façon non contrôlée à la dose de 8 mg/kg poids/jour ; et pour certains de façon intermittente et contrôlée à la dose de 15 mg/kg poids, deux fois par semaine.

B3 - Entre le 24ème mois et le 36ème mois, 177 malades ont été gardés sous contrôle ; en effet, à partir de 233 succés de la 2ème année, 56 malades doivent être soustraits, 2 malades sont décédés en fin de 2ème année, d'une affection non tuberculeuse ; 54 malades ont été perdus de vue à partir du 24ème mois.

Sur les 177 malades gardés sous contrôle, deux rechutes ont été observées, une dans le premier groupe, l'autre dans le troisième groupe.

TABLEAU 12

RESULTATS DU 24ème AU 36ème MOIS (3ème année)

	Groupe 1	groupe 2	groupe 3	total	%
Cas analysés	12	73	92	177	100
Rechutes	1	-	1	2	1,1
Succès	11	73	91	175	98,9

B_4 - Les rechutes observées au cours des quatre années qui ont suivi les 12 premiers mois du traitement intermittent sont rapportées année par année :

a) Rechutes de la 2ème année

1)=M..... Oumelkheir (2ème groupe thérapeutique)

- Malade âgée de 20 ans, jamais traitée auparavant et présentant une souche bacillaire sensible aux antibiotiques avant tout traitement.
- le traitement intermittent est entrepris en 1968, après 28 jours de chimiothérapie quotidienne.
- Au 12ème mois du traitement, l'évolution est jugée favorable ; la malade reçoit de l'isoniazide seul pendant la deuxième année.
- Au 18ème mois de son traitement on constate une détérioration radiologique et la réapparition des bacilles de Koch dans les crachats ; il s'agit là d'une rechute liée à l'apparition d'une résistance acquise à l'isoniazide seul.

2) C..... Mohamned (2ème groupe thérapeutique)

- Malade agé de 21 ans, pesant 65 kg, jamais traité auparavant, et porteur d'une souche bacillaire sensible aux antibiotiques.
- Le traitement intermittent a été entrepris le 19.5.67, après 28 jours de traitement continu.
- Au bout d'un an, ce malade est considéré comme un succés thérapeutique. Au cours de la deuxième année il reçoit de l'isoniazide seul comme traitement de consolidation.

- En octobre 1968 (au 18ème mois) on constate une détérioration radiologique avec réapparition de Bacilles de Koch dans les crachats il s'agit d'une rechute liée à une résistance acquise à l'isoniazide.

3) A.... Kheira (3ème groupe thérapeutique)

- Malade âgée de 52 ans, pesant 38 kg jamais traitée auparavant, et présentant une souche bacillaire sensible aux antibiotiques.
- Après 90 jours de chimiothérapie continue, à partir du 3.5.67, le traitement intermittent est poursuivi jusqu'au 3.5.68 ; l'évolution est favorable.
- Au cours du traitement de consolidation, on constate l'apparition d'une Bacilloscopie positive en octobre 1968 accompagnée de remaniement des lésions radiologiques ; cette évolution a été jugée sur le moment comme défavorable, bien que la malade ait guéri ultérieurement.
- Cultures négatives en 1969, 1970 et 1971, sans qu'un nouveau traitement ait été entrepris.

4) Z..... Mohammed (3ème groupe thérapeutique)

- Malade âgé de 59 ans, jamais traité auparavant porteur d'une souche bacillaire sensible aux antibiotiques.
- La chimiothérapie quotidienne est entreprise le 28.3.69 et dure 60 jours ; l'évolution est favorable au 12ème mois avec culture négative.
- A la fin de la 2ème année du traitement de consolidation par isoniazide seul, la culture des crachats est positive ; cette rechute s'explique par l'apparition d'une résistance acquise à l'isoniazide et à la streptomycine.

5) K..... Abdelkader (3ème groupe thérapeutique)

- Malade âgé de 60 ans, pesant 49 kg, jamais traité auparavant, avec souche bacillaire sensible aux antibiotiques.
- La chimiothérapie quotidienne dure 60 jours, à partir du 28.10.68.
- A la fin de la 1ère année du traitement on a constaté une culture négative et images radiologiques résiduelles ; l'évolution est jugée favorable, le traitement de consolidation par l'isoniazide seul est entrepris.
- Le 15.6.70 apparition de signes cliniques (hémoptysie), détérioration radiologique et bacilloscopie positive à nouveau.
- Cette rechute est liée à une résistance acquise à l'isoniazide.

6) E.... Rabiha (3è groupe)

- Malade âgée de 26 ans, pesant 45 kg présentant une souche bacillaire sensible aux antibiotiques, jamais traitée auparavant porteuse de lésions pulmonaires bi-latérales très étendues avec poumon gauche détruit.
- La chimiothérapie quotidienne est suivie pendant 92 jours à partir du 25.5.68, le traitement intermittent est suivi pendant 9 mois dans un dispensaire anti-tuberculeux; la malade reçoit de l'isoniazide seul au cours de la 2ème année.
- Au 24ème mois la Bacilloscopie redevient positive : résistance acquise à l'isoniazide et à la streptomycine.

7) S.... Mohand (3ème groupe)

- Malade âgé de 43 ans, pesant 50 kg et présentant une souche bacillaire sensible aux antibiotiques, quoique traité auparavant.
- La chimiothérapie quotidienne commence le 3.12.65 ; 3 mois après, le traitement intermittent est instauré.
- l'évolution est favorable jusqu'au 12ème mois, les cultures sont négatives en fin de la 1ère année et l'image radiologique est celle d'une lobite supérieure droite rétractée avec des lésions bulleuses.
- Au cours de la 2ème année le traitement de consolidation par isoniazide seul n'est pas suivi, mais en août 1967 soit au 20ème mois, réapparition de Bacilles de Koch dans les crachats et de signes cliniques (Hémoptysie).
- Il s'agit donc d'une rechute bactériologique ; la culture et le test de sensibilité n'ont pas été faits.

8) O..... Mebarka (3ème groupe)

- Malade âgée de 26 ans, pesant 45 kg jamais traitée auparavant présentant une souche bacillaire sensible aux antibiotiques et une caverne de la base droite.
- Le traitement quotidien est entrepris le 20.3.66 pendant 48 jours, puis la malade est soumise au traitement intermittent jusqu'en Avril 1967 ; à cette époque l'évolution est favorable sur tous les plans et elle est considérée comme un succés.
- Un traitement de consolidation d'isoniazide seul est entrepris pour la deuxième année.
- Au 23ème mois la malade étant enceinte de 7 mois, on constate la réouverture de la caverne de la base droite tandis que les bacilles réapparaissent dans les crachats ; l'anti-biogramme montre une résistance acquise à l'isoniazide et à la streptomycine.

b) Rechutes de la 3ème année

1) A..... Lakhdar (Ier groupe)

- Malade âgé de 50 ans, pesant 56 kg jamais traité auparavant porteur d'une souche bacillaire sensible aux antibiotiques.
- La chimiothérapie intermittente est entreprise d'emblée à partir du 26.5.65.
- Après un an de traitement l'image radiologique est celle d'une lobite supèrieure droite rétractée et excavée : Les cavités paraissent détergées.
- Les cultures sont négatives jusqu'en Mars 1968. Le 21.3.68, soit 34 mois après le début du traitement, l'image radiologique n'étant pas modifiée, la culture des crachats est positive,le test de sensibilité prouve l'existence d'une résistence bactérienne acquise à l'isoniazide et à la streptomycine.

2) K.... Mohammed (3ème groupe)

- Malade âgé de 30 ans, pesant 40 kg porteur d'une souche bacillaire sensible aux antibiotiques, sa tuberculose est très étendue ; jamais traité auparavant il présente par ailleurs une polyarthrite chronique évolutive (PCE).
- La chimiothérapie quotidienne est suivie pendant 59 jours à partir du 28.1.67, A la fin de la 1ère et de la 2ème année le malade est considéré comme guéri, l'évolution est favorable toutes les cultures sont négatives.
- A la fin de la 3ème année, alors que l'image radiologique a toujours un aspect fibreux et sequellaire la culture est positive au 25.12.69. Cette rechute est due à une résistance acquise à l'isoniazide et à la streptomycine.

Parmi les 10 cas de rechutes observées au cours de la 2ème et de la 3ème année de surveillance on a constaté 8 fois l'apparition d'une résistance bactérienne acquise à l'isoniazide et (ou) à la streptomycine.

Dans les 2 autres cas, la résistance bactérienne probable n'a pu être prouvée : mais la détérioration radiologique et bactériologique était évidente.

B_5 - Au cours de la 4ème et de la 5ème année, aucune rechute n'a été observée dans aucune des trois séries.

TABLEAU 13

RESULTATS DE LA 4ème et de la 5ème ANNEE

Cas Analysés	groupe 1	groupe 2	groupe 3	Succès	%
4ème année	11	53	70	134	100
5ème année	10	32	51	93	100

L'ensemble des résultats suggère qu'une longue phase initiale de chimiothérapie quotidienne ne prévient pas mieux qu'une phase plus courte ni les échecs au cours de la 1ère année, ni les rechutes survenant dans les quatre années suivant la fin de l'année de chimiothérapie intermittente.

C H A P I T R E III

COMMENTAIRES

Les résultats que nous venons de rapporter méritent d'être commentés sous deux aspects principaux :

I - Leur signification comparée aux résultats obtenus ailleurs dans le monde.

II - L'utilité de la phase initiale de chimiothérapie quotidienne.

I - Comparaison avec les résultats de la chimiothérapie intermittente bihebdomadaire par isoniazide et streptomycine, relevés dans la littérature médicale mondiale.

Les résultats obtenus à Alger doivent être comparés avec les résultats obtenus dans le monde au cours d'essais thérapeutiques contrôlés d'une part, et au cours d'enquêtes empiriques d'autre part.

A - RESULTATS OBTENUS AU 12ème MOIS

A1 - Résultats obtenus au 12ème mois au cours d'essais thérapeutiques contrôlés.

Le régime intermittent par isoniazide et streptomycine deux fois par semaine, précédé ou non d'une phase de chimiothérapie quotidienne a été utilisé comme régime de référence ou comme régime d'étude au cours de plusieurs enquêtes thérapeutiques contrôlées.

- La première de ces enquêtes contrôlées a été rapportée en 1964 par le Centre de Chimiothérapie de la Tuberculose de Madras, la série de référence était constituée par 82 malades recevant tous les jours isoniazide et PAS. (56,57).

La série d'étude était composée de 83 malades recevant deux fois par semaine isoniazide 14 mg/kg de poids et streptomycine 1 g, pendant 1 an sans phase de chimiothérapie initiale quotidienne.

Dans cette série d'étude, 72 malades ont eu des résultats analysables au 12ème mois : le taux de succès a été de 94 %, le taux d'échec étant de 6 %.

Cette enquête contrôlée a démontré que le traitement intermittent par isoniazide et streptomycine était, au moins, aussi efficace que le traitement classique quotidien par isoniazide et PAS.

- Une 2ème enquête contrôlée, utilisant le traitement intermittent par isoniazide (à 600 mg) et streptomycine (à 1g) deux fois par semaine précédé d'une phase de chimiothérapie initiale quotidienne pendant 28 jours avec isoniazide 300 mg, streptomycine 1 g et thiacétazone 150 mg, comme régime d'étude, a été organisée par l'Union Internationale Contre la Tuberculose (60).

Les résultats de cette enquête ont été rapportés en 1969 à New-York par BIGNALL. 81 malades ont eu des résultats analysables au 12ème mois : le taux de succès a été de 90 %, équivalent à celui obtenu par un régime quotidien auto-administré.

- En 1969 également dans une enquête menée par le Centre de chimiothérapie de la Tuberculose de Madras, le régime intermittent par isoniazide et streptomycine deux fois par semaine a servi de régime de référence dans une enquête comparative visant à étudier l'efficacité de 3 régimes intermittents une fois par semaine. (58).

Au cours de cette enquête dont la série de référence est constituée par 96 malades, le succès a été observé dans 94 % des cas et l'échec dans 6 % des cas au 12ème mois. Ces résultats ont été meilleurs dans l'ensemble que ceux obtenus par les régimes utilisant isoniazide et streptomycine une fois par semaine.

- En 1969, dans une enquête contrôlée menée à Alger, LARBAOUI, CHAULET, GROSSET et coll, ont comparé deux régimes thérapeutiques intermittents, isoniazide avec streptomycine bihebdomadaires, d'une part, et isoniazide avec ethionamide bihebdomadaires d'autre part ; régimes administrés après quatre semaines de chimiothérapie quotidienne associant isoniazide, streptomycine et Ethionamide. (40).

Dans la série de référence comportant 34 malades le taux de succès a été de 91,8 % équivalent à celui obtenu dans la série d'étude.

- En 1969, LAHLOU puis en 1970, BURZONI et coll, rapportent les résultats d'une enquête multilatérale menée au Maroc et au Sénégal. (23, 39).

Cette enquête vise à comparer deux régimes intermittents bihebdomadaires : isoniazide avec streptomycine et isoniazide avec ethionamide, ces deux régimes étant instaurés après quatre semaines de chimiothérapie quotidienne associant isoniazide avec streptomycine et ethionamide. En réalité cette enquête se décompose en 2 enquêtes successives qui ne diffèrent que par la dose d'ethionamide administrée durant la phase intermittente.

Dans la première enquête (ethionamide à forte dose) la série témoin de référence était constituée de 179 malades recevant isoniazide et streptomycine deux fois par semaine : le taux de succès a été de 88 %, le taux d'échec de 12 %.

Dans la deuxième enquête (où la dose d'ethionamide en phase intermittente était faible) la série témoin de 64 malades soumis au régime isoniazide avec streptomycine deux fois par semaine a eu un taux de succès de 95 %.

Dans cette enquête contrôlée, un résultat particulier mérite d'être rapporté, celui de centre de Meknès où la série de référence traitée par isoniazide et streptomycine bihebdomadaires, a été répartie en deux sous-groupes :

+ Un sous groupe de 39 malades a reçu isoniazide et streptomycine injectés dans la même seringue : le taux de succès a été de 82 % au 8è mois.

+ Un 2ème sous groupe de 140 malades recevant INH par voie orale et streptomycine injectable le même jour, a eu un taux de succès de 91 %.

Enfin, une remarque doit être faite sur cette enquête multilatérale menée au Maroc et au Sénégal rapportée par LAHLOU, puis BURZONI et coll. : les résultats sont rapportées au 8ème mois alors que dans les autres enquêtes il s'agit des résultats au 12ème mois.

- En 1971, une enquête coopérative internationale a été effectuée en Tchécoslovaquie ; deux séries de malades ont été comparées après 3 mois de chimiothérapie quotidienne par isoniazide et streptomycine avec PAS, une série recevait isoniazide et streptomycine deux fois par semaine et l'autre série recevait isoniazide et PAS deux fois par semaine.

Dans la 1ère série, 233 malades soumis à la chimiothérapie intermittente, le taux de succès a été de 99 % alors que pour la seconde, il a été de 98 %.

- En 1972, COUCKE et coll, rapportent les résultats préliminaires d'une enquête contrôlée menée à Médéa (Algérie). Cette enquête compare 2 régimes intermittents avec isoniazide et streptomycine une fois par semaine à un régime de référence comportant isoniazide et streptomycine 2 fois par semaine après 4 semaines de chimiothérapie quotidienne. (26).

Dans cette série de référence comportant 21 malades, le taux de succès a été de 86 %.

Les résultats rapportés au cours de ces différentes enquêtes contrôlées sont rapportés au tableau I4:

TABLEAU I4

Résultats de la chimiothérapie intermittente par INH + SM 2/7

Enquêtes comparatives contrôlées

Etude - Auteurs - Date	Phase quotidienne durée	régime	nombre malades	succès au 12è m.
Centre de chimiothérapie de la tuberculose - Madras 196	-	-	72	94 %
3è enquête UIT - 1969	1 mois	STH	81	88 %
Centre de chimiothérapie de la tuberculose - Madras 1969	-	-	96	94 %
LARBAOUI-CHAULET GROSSET et coll.1969	1 mois	SHE	34	91 %
Enquête multilatérale	1 mois	SHE	179	88 % *
Maroc - Sénégal 1970	1 mois	SHE	64	95 % *
Enquête coopérative internationale. Tchécoslovaquie 1971	3 mois	SPH	233	99 %
COUCKE et coll. 1972	1 mois	SPH	21	86 %

* Résultats rapportés au 8è mois

Enquête empirique Alger 1969 - 1971	I - 0 II-29j) III-66j)	SPH	282	94,4 %

. H = Isoniazide E = Ethionamide

. S = Streptomycine T = Thiacétazone

. P = PAS

A_2 - Résultats obtenus au 12è mois au cours d'essais empiriques :

Le traitement intermittent, dès 1954-1959, après une phase initiale de chimiothérapie quotidienne, a été utilisé par MACKAY-DICK et coll. (43,44), et par HUTTON et coll, dès 1956 (38).

Au Japon, KUMAGAI préconise l'association d'isoniazide et streptomycine 2 - 3 fois par semaine et de PAS entre 1955 - 1959.

" La théorie japonaise" diffusée en France par FOURESTIER, (33) est appliquée empiriquement à Vannes par DUHAMEL et coll, à partir de 1959 ; Les résultats publiés en 1964 sont ininterprétables, les résultats bactériologiques n'étant pas mentionnés. (29).

Après les premières publications de l'enquête contrôlée de Madras en 1963, des essais thérapeutiques sont entrepris en Algérie et dans d'autres pays.

- Au Maroc, BURZONI et DURANTE administrent 2 fois par semaine à 51 malades isoniazide à 750 mg en solution et streptomycine 1 g deux jours par semaine ; les deux drogues étant injectées par voie intramusculaire en une seule fois, dans la même seringue (21,22).

Les résultats obtenus sont moins bons que ceux de Madras puisque au 8è mois 27 malades, soit 53 %, ont une culture négative.

- En 1969, AZZABI en Tunisie, dans l'enquête du KEF administre à 115 malades une chimiothérapie quotidienne de 90 à 120 jours comportant l'association d'isoniazide avec streptomycine et ethionamide ; le taux de succès contrôlé au 18è mois est de 96 % (16).

- En 1969 en Tunisie également, EL-GHARBI et EL-MEKKI, rapportent leur expérience acquise à l'Institut de Pneumophtisiologie de Tunis. (32) 97 malades considérés comme porteurs d'une tuberculose active (55 % d'entre eux seulement avec une bacilloscopie positive au début du traitement) reçoivent un traitement intermittent par isoniazide et streptomycine deux fois par semaine, après une phase de chimiothérapie quotidienne initiale de 100 jours en moyenne associant 1 g de streptomycine, 15 g de PAS et 600 mg d'isoniazide.

Sur 95 malades gardés sous surveillance pendant 18 mois, les auteurs ne retrouvent que 2 échecs.

- En 1970, BURGHARD et coll, (19,20) rapportent les résultats de l'essai mené à Strasbourg entre 1966 - 1968 par le traitement intermittent triple associant isoniazide avec streptomycine et PAS

3 fois par semaine et 2 fois par semaine. Les malades de Strasbourg reçoivent tous une phase initiale quotidienne de 3 mois associant isoniazide avec streptomycine et PAS, suivie d'une phase intermittente trihebdomadaire pour 13 malades, bihebdomadaire pour 60 malades.

Dans cette dernière série, sur les 34 cas contrôlés au 9è mois, 29 ont une culture négative soit un résultat favorable dans plus de 90 % des cas. Ces résultats favorables sont confirmés quelques mois plus tard par BURGHARD au congrés de BORDEAUX, 100 % de négativation pour 25 malades contrôlés à plus de 12 mois.

- En 1970, STRADLING et POOLE à Londres, après avoir employé plusieurs années un régime intermittent par isoniazide et streptomycine 3 fois par semaine, rapportent les premiers résultats obtenus par l'association isoniazide et streptomycine deux fois par semaine. (53) 73 malades ont donc reçu ce régime intermittent avec 1 g de streptomycine et 600 mg d'isoniazide par voie orale, bihebdomadaire, pendant 15 mois, après 3 mois de chimiothérapie quotidienne, 6 jours par semaine, associant 0,75 g de streptomycine 300 mg d'isoniazide et 12 g de PAS.

Au 18è mois, les résultats favorables sont de 100 %.

- En Argentine, DOYLE et coll, en 1970 (28) rapportent les résultats obtenus à Buenos-Aires, sur 67 malades qui ont reçu un traitement intermittent associant isoniazide et streptomycine 2 fois par semaine (15 mg/kg de poids et 1 g), après une phase de chimiothérapie initiale de 1 mois associant isoniazide 10 mg/kg de poids, streptomycine 1 g et pyrazinamide 30 mg/kg de poids.

Au 12è mois, les auteurs notent 66 succès et 1 échec (1,5 %).

Les principales études empiriques sont rapportées dans le tableau suivant (tableau I5)

TABLEAU I5

Enquêtes empiriques

Etude - Auteurs Date	Phase quotidienne durée	régime	nombre malades	succès 12è mois%
AZZABI - Tunisie 1969	3-4 mois	SPH	115	96 %
BURGHARD - Strasbourg - 1970	3 mois	SPH	25	100 %
STRADLING - POOLE Londres 1970	3 mois	SPH	73	100 %
DOYLE - Buenos-Aires 1970	1 mois	SHPyr.	67	98,5 %

Expérience d'Alger

Enquête d'Alger 1963 - 1971	I - 0 II - 29j) III - 66j)	SPH	282	94,4 %

S = Streptomycine H = Isoniazide

E = Ethionamide Py = Pyrazinamide

P = PAS

B - RESULTATS ELOIGNES (4 ANS DE SURVEILLANCE)

Seule l'enquête thérapeutique contrôlée menée à Madras a permis d'apprécier le devenir des malades soumis pendant un an à la chimiothérapie intermittente bihebdomadaire, comparé au devenir des malades soumis à la chimiothérapie quotidienne par isoniazide et PAS. (46,50).

Le devenir de ces malades a été étudié pendant une période de surveillance de 4 ans.

Sur les 66 malades de la série isoniazide et streptomycine bihebdomadaire ayant achevé leur traitement intermittent, 8 ont eu des rechutes bactériologiques soit 12 % au cours des 4 années de surveillance :

+ 3 la seconde année dont 1 rechute vraie ayant nécessité un nouveau traitement

+ 3 à la 3è année dont un ayant nécessité un nouveau traitement

+ 1 en 4è année

+ 1 en 5è année ayant nécessité un nouveau traitement

Ces résultats sont rappelés dans le tableau T6

TABLEAU 16

Résultats éloignés de l'enquête de Madras

Total des malades admis en surveillance	Régime SH_2		PH	
	66	100 %	52	100 %
Rechute bactériologique	8 (3)	12 % (5 %)	8 (5)	15 % (10 %)
Année de la rechute	3	4,5 %	3	5,6 %
2è année	(1)	(1,7 %)	(1)	(2 %)
3è année	3 (1)	4,5 % (1,7 %)	3 (3)	5,6 % (6 %)
4è année	1 (0)	1,5 % 0	1 (1)	1,8 % (2 %)
5è année	1 (1)	1,5 % (1,7 %)	1 (0)	1,8 %

(Les chiffres entre parenthèses indiquent les cas pour lesquels un nouveau traitement a été institué).

Si l'on ne considère comme rechute vraie que les rechutes bactériologiques ayant nécessité un nouveau traitement, on s'aperçoit que le taux global de rechute est de 5 %, comparable à celui observé à Alger.

Le tableau 17 juxtapose, à titre indicatif, les résultats éloignés observés d'une part dans l'enquête thérapeutique contrôlée de Madras et d'autre part dans l'enquête empirique menée à Alger.

TABLEAU I7

Résultats au cours des 4 années de surveillance après l'année de chimiothérapie intermittente : dans l'enquête contrôlée de Madras et dans l'enquête empirique d'Alger.

Année de surveillance	Madras		Alger	
2è année				
nombre de cas	66		241	
rechutes	1	1,4 %	8	3,3 %
3è année				
nombre de cas	65		177	
rechutes	1	1,4 %	2	1,1 %
4è année				
nombre de cas	64		134	
rechutes	0	-	0	-
5è année				
nombre de cas	64		93	
rechutes	1	1,3 %	0	-

C - CONCLUSIONS

L'ensemble des résultats relevés dans la littérature mondiale confirme que la chimiothérapie intermittente de la tuberculose par isoniazide administrée par voie orale et streptomycine par voie intra-musculaire 2 fois par semaine est un traitement efficace à plus de 90 % au cours de la 1ère année du traitement dans les enquêtes contrôlées comme dans les. essais empiriques. Les résultats apparemment meilleurs obtenus dans les essais empiriques s'expliquent peut-être par la longue phase de chimiothérapie initiale quotidienne administrée avant la chimiothérapie intermittente ; ils s'expliquent peut-être aussi par le fait que la surveillance bactériologique des malades est souvent moins stricte au cours des essais empiriques qu'au cours des enquêtes thérapeutiques contrôlées.

Les résultats obtenus à Alger se situent au même niveau que les résultats obtenus à plusieurs reprises à Madras.

Au cours des 4 années suivant l'année du traitement intermittent, le taux de rechute est de l'ordre de 5 % et n'est pas supérieur à celui enregistré après un régime de chimiothérapie quotidienne.

Cette démonstration faite à Madras au cours d'une enquête contrôlée est confirmée pour la première fois sur le terrain, grâce à l'enquête empirique d'Alger qui porte sur un nombre de malades bien plus élevé traités et surveillés dans les conditions de travail de routine d'un dispensaire anti-tuberculeux.

II - Utilité de la phase initiale de la chimiothérapie quotidienne.

Les conditions de réalisation de l'enquête d'Alger ne permettent pas d'affirmer que les résultats de la chimiothérapie intermittente sont améliorés par une phase initiale plus ou moins longue de chimiothérapie continue.

Notre enquête est en effet une enquête rétrospective portant sur la pratique de routine d'une unité de traitement et non une enquête menée selon la méthode des essais thérapeutiques contrôlés ; de ce fait les 3 groupes thérapeutiques ne sont pas strictement comparables ni par leur nombre ni par les degrés de gravité des malades qui entrent dans chacun des groupes ; cependant, certaines conclusions ont pu être tirées de l'enquête d'Alger :

1) Il n'y a pas de différence significative entre les résultats des 3 groupes ni dans les résultats au 12ème mois, ni dans les résultats des 4 années ultérieures.

2) Si on exclut de la comparaison le premier groupe qui a servi de groupe d'étude, et que l'on compare le 2ème groupe (phase initiale courte de 29 jours en moyenne), au 3ème groupe, on constate qu'il n'y a pas de différence significative dans les résultats de ces deux groupes dont l'effectif est supérieur à 100. Ces résultats peuvent être dus aux modalités de sélection des deux groupes, puisque le 3ème groupe a été constitué de malades généralement porteurs de lésions pulmonaires plus étendues,

mais chez lesquels la chimiothérapie quotidienne a été poursuivie jusqu'à la négativation bactériologique.

3) La comparaison qui était faite au sein du 2ème groupe thérapeutique, entre des malades qui avaient été soumis délibérément à une chimiothérapie continue de 29 jours en moyenne permet de répondre à l'objection. Certains de ces malades, en effet, avaient encore une expectoration bacillifère à la fin de la phase continue. Ils avaient des lésions pulmonaires plus étendues que les malades négativées à la fin de cette même phase.

Au 12ème mois, dans les 2 sous-groupes, les résultats étaient équivalents. Il semble donc inutile de prolonger au delà de quatre semaines la durée de la phase de chimiothérapie quotidienne.

Ces conclusions tirées de l'enquête d'Alger ne sont pas décisives mais il n'existe aucune enquête contrôlée prouvant que la phase initiale de chimiothérapie continue est inutile lorsque l'on utilise ensuite la chimiothérapie intermittente bihebdomadaire par isoniazide et streptomycine.

0

0 0

Le maintien de cette phase initiale, de quatre semaines au moins, paraît justifié pour 3 raisons principales, d'inégale valeur :

1) La première raison est d'ordre clinique : c'est l'amélioration plus rapide de l'état général du malade avec disparition de la température, des signes généraux et fonctionnels de la maladie avec reprise pondérale plus rapide, au cours de la phase initiale du traitement. La comparaison a été faite dès 1964 dans notre enquête (2,4) lorsqu'on utilise la chimiothérapie continue.

2) La deuxième raison, plus importante, est d'ordre bactériologique.

De nombreuses enquêtes contrôlées ont prouvé l'intérêt d'une chimiothérapie initiale intensive comportant l'association de trois drogues et spécialement la streptomycine tous les jours durant les 4 ou 8 premières semaines. (24, 30, 31, 52, 60).

Ces différentes enquêtes sont rappelées dans le tableau VI

TABLEAU I8

Efficacité d'une phase initiale intensive

Auteurs Date	Régimes comparés	Durée phase initiale avec strepto.	Résultats à 1 an	différence significative
British Medical Research council 1962	SPH / PH	6 sem.	97 %	S
	PH	- - -	84 %	
US Veteran administration 1968	SPH PH	6 sem.	88 %	S
	PH	- - -	80 %	
East African British Medical R.C. 1966	STH / TH	6 sem.	90 %	S
	TH	- - -	79 %	
3ème enquête UIT 1969	TH	- - -	82 %	S
	STH / TH	4 sem.	92 %	NS
	STH / SH2	4 sem.	88 %	NS
East African British Medical R.C. 1969	STH	8 sem.	99 %	S
	TH 300	- - -	94 %	
	TH 450	- - -	89 %	
East African British Medical council Research 1970	TH	- - -	87 %	S
	S_2 TH / H	2 sem.	87 %	NS
	S_4 TH / TH	4 sem.	93 %	
	S_8 TH / TH	8 sem.	96 %	
Singapour 1971	SH / H	6 mois	99 %	NS
	STH /TH	6 mois	100 %	S
	TH	- - -	65 %	

S = SM

T = Thiacétazone

H = Isoniazide

P = PAS

Différences :

S = Significative

NS = Non significative

L'ensemble de ces enquêtes prouve l'intérêt d'une phase initiale de chimiothérapie quotidienne de 4 semaines, au moins, qui détruit plus rapidement un plus grand nombre de bacilles. La négativation plus rapide de l'expectoration des malades traduit la diminution considérable de la richesse des lésions tuberculeuses en bacilles.

L'association de 3 drogues, au cours de cette phase de chimiothérapie initiale, permet donc de limiter les effets cliniques d'une éventuelle résistance primaire en diminuant globalement le nombre des bacilles de la souche bacillaire du malade. Une chimiothérapie quotidienne triple minimise les chances de survie des bacilles résistants d'emblée à l'isoniazide ou à la streptomycine.

En Algérie, comme dans de nombreux pays à forte prévalence tuberculeuse, le taux de résistance primaire est relativement élevé dans certaines régions : 16,3 % à Alger - zone urbaine : 10 % dans le Tittori - zone rurale. (37, 41).

Ce fait nous paraît être la principale justification de la phase initiale de la chimiothérapie triple : en effet, dans la pratique de routine, il est actuellement prouvée que les tests de sensibilité aux antibiotiques ne peuvent pas toujours être faits, que ces tests lorsqu'ils sont faits, ne sont pas toujours fiables, de plus, lorsque la résistance primaire existe, sa signification clinique est discutée (36,42,51).

Toutes ces raisons concourent à faire considérer par certains auteurs que la pratique systématique des tests de sensibilité en clinique courante est inutile (18,36).

Il est donc indispensable de prévenir par une chimiothérapie initiale triple les effets éventuels d'une résistance primaire à l'isoniazide seul ou à la streptomycine seule. Cette pratique peut être tenue en échec par une seule forme de résistance : une résistance primaire grave à l'isoniazide et à la streptomycine.

3) La 3ème raison enfin, découle d'un impératif d'éducation sanitaire : on fait comprendre plus facilement au malade qu'il est contagieux et qu'il doit se soigner sérieusement si on lui administre une chimiothérapie quotidienne intensive au cours de la phase initiale du traitement.

Pendant cette phase, le contact du malade et de sa famille avec le service de santé sera quotidien ; il sera ainsi plus facile d'expliquer les règles de traitement, d'organiser le dépistage des sujets contacts, et la vaccination des enfants contacts qui n'auraient pas été encore vaccinés au BCG.

Cette raison d'ordre social nous paraît ne pas devoir être négligée lorsque l'on veut instaurer la chimiothérapie intermittente comme schéma de traitement standard dans une collectivité.

CONCLUSIONS

I - La chimiothérapie intermittente, par isoniazide et streptomycine deux fois par semaine, est une méthode de traitement très efficace de la tuberculose pulmonaire.

Nous avons sélectionné 358 malades entre 1963 et 1970, tous atteints de tuberculose pulmonaire bactériologiquement prouvée. Ces malades ont été répartis en 3 groupes thérapeutiques :

- Le premier groupe, peu nombreux, a suivi d'emblée un traitement intermittent fait de deux prises hebdomadaires d'isoniazide 15 mg/kg de poids en une seule prise par voie orale, et, streptomycine 1 g en intramusculaire.

- Le 2ème groupe a suivi d'abord, un traitement initial continu pendant 29 jours en moyenne, fait d'isoniazide 8 à 10 mg/kg de poids/jour, et de streptomycine 1 g/jour et de PAS 15 g/jour, puis a reçu un traitement intermittent pendant 11 mois.

- Le 3ème groupe a reçu d'abord une chimiothérapie initiale quotidienne triple associée pendant 66 jours en moyenne, suivie d'une phase de chimiothérapie intermittente jusqu'au 12ème mois.

76 malades ont été exclus avant le 12ème mois de traitement pour des raisons essentiellement organisationnelles.

282 malades restent donc à analyser.

Au 12ème mois, l'évolution favorable a été observée dans 94,4 % des cas et l'échec est survenu dans 5,6 % das cas.

Au cours de la 1ère année de surveillance (soit la 2ème année après le début du traitement) le nombre de malades gardés sous surveillance est de 241, les rechutes ont été au nombre 8 (3,3 %).

Au cours de la 2ème année de surveillance (3ème année) le nombre de malades gardés sous surveillance est de 233, les rechutes sont au nombre de 2 (1,1 %).

Au cours de la 3ème année et de la 4ème année de surveillance le nombre de malades gardés sous surveillance étant respectivement de 177 et 93, il n'y a eu aucune rechute.

Ces résultats sont pas significativement différents dans les 3 groupes thérapeutiques examinés.

II - Les résultats obtenus dans l'enquête d'Alger sont comparables à ceux obtenus dans d'autres pays, et spécialement au Centre de Chimiothérapie de Madras, que ce soit au cours d'essais thérapeutiques contrôlés ou dans les essais empiriques.

Il paraît donc légitime d'adopter ce régime comme régime standard aussi bien dans les pays à forte prévalence tuberculeuse et à faibles moyens économiques, que dans les pays développés.

Cette méthode est la seule qui permette un traitement ambulatoire entièrement contrôlé.

III - Il semble intéressant pour des raisons cliniques, psychologiques, et surtout bactériologiques de faire précéder la chimiothérapie intermittente d'une phase de chimiothérapie initiale quotidienne et intensive par trois antibiotiques.

Diverses enquêtes internationales contrôlées et l'enquête rétrospective et empirique d'Alger, suggèrent que cette phase initiale quotidienne doit durer au moins 4 semaines et qu'il est probablement inutile qu'elle dépasse 4 semaines.

La phase initiale de chimiothérapie quotidienne intensive permet de minimiser le principal facteur d'échec théorique du traitement intermittent par isoniazide et streptomycine : la résistance primaire grave à l'isoniazide et à la streptomycine.

IV - Quelles sont les chances de succès de la chimiothérapie intermittente comme régime standard de première ligne ?

En pratique, les chances de succès du traitement intermittent dépendent étroitement du niveau d'organisation des services de santé et des conditions de vie des malades, notamment de la distance qui sépare leur lieu de résidence du centre de soins ambulatoires .

- Le niveau d'organisation des structures de santé publique est très variable à l'intérieur d'un même pays.

Une enquête nationale sur l'organisation de la chimiothérapie menéeen Algérie 1970 (1, 15, 24, 25) à montré que des centres de soins non spécialisés, urbains ou ruraux, étaient parfois mieux organisés pour suivre les malades en traitement intermittent que certains centres urbains spécialisés. Cette enquête a montré que la bonne organisation d'un centre de soins ambulatoires dépendait de la qualification professionnelle du personnel paramédical et surtout de la motivation personnelle des médecins responsables.

Cette enquête a démontré la nécessité d'informer et de "motiver " le personnel médical chargé d'appliquer le programme de chimiothérapie intermittente.

- Mais les conditions de vie des malades et notamment l'éloignement de leur domicile du centre de soins, rendent difficile l'application généralisée de la chimiothérapie intermittente bihebdomadaire : ceci est particulièrement vrai pour les malades vivant en zone rurale et en habitat dispersé ; ou résidant à plus de deux heures de déplacement du centre de soins le plus proche.

Pour de tels malades, d'autres régimes doivent donc être recherchés ou appliqués utilisant soit la chimiothérapie intermittente une fois par semaine, soit une chimiothérapie quotidienne auto-administrée et non supervisée après une phase initiale de chimiothérapie quotidienne prolongée pendant 2 ou 3 mois.

En Algérie où cette situation ne concerne qu'une minorité de malades, (25, 54), il paraît légitime de considérer la chimiothérapie intermittente par isoniazide et streptomycine deux fois par semaine comme le traitement standard de première ligne préférentiel.

Les résultats rapportés confirment la justesse des décisions prises en ce sens dès 1966.

B I B L I O G R A P H I E

I. La chimiothérapie intermittente bihebdomadaire par isoniazide et streptomycine, dans L'EXPERIENCE D'ALGER

1. ABDERRAHIM K, ZIROUT A, ATT MESBAH H, CHAULET P, LARBAOUI D.
Problèmes organisationnels de la chimiothérapie intermittente de la tuberculose pulmonaire.
. Alg. Med. 1969, 6, 289-295.
in "Acquisitions récentes sur la tuberculose en Algérie 1970"
Ed SNED, ALGER, p. 172-177

2. CHAULET P, LEVI-VALENSI P, LARBAOUI D, GROSSET J.
Le traitement intermittent de la tuberculose pulmonaire
Premiers résultats d'une enquête limitée.
Bull. Inst. Santé Publique, Alger 1965, 3, 40

3. CHAULET P, LARBAOUI D, GROSSET J, HADJADJ G.
Rapport préliminaire sur les possibilités du traitement ambulatoire intermittent de la tuberculose pulmonaire.
(18è Conf. Int. Tub. Munich, 1965)
Excerpta Médica, série n° 96,123

4. CHAULET P, LARBAOUI D, GROSSET J, BENKEDDACHE Y, BLAND M.
Le Traitement intermittent de la tuberculose pulmonaire
Notre expérience après deux ans de recul.
Bull. Inst. Santé Publique, Alger, 1966, 5,33.

5. CHAULET P, LARBAOUI D, GROSSET J, ABDERRAHIM K,

Intermittent chemotherapy with isoniazid and streptomycin in Algiers.

Tubercle, 1967, 48, 128 - 136

6. CHAULET P, ABDERRAHIM K, GROSSET J, LARBAOUI D.

Clinical experience in Algeria of intermittent treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid and streptomycin twice - weekly

Tubercle 1968, 39, Suppl, 81 - 82.

7. CHAULET P, LARBAOUI D, GROSSET J, ABDERRAHIM K, ZIROUT A.

Résultats du Traitement bihebdomadaire de la tuberculose pulmonaire par l'association isoniazide plus streptomycine chez les malades suivis de 1 à 3 ans.

Alg. Med. 1969, 6, 269 - 279

8. CHAULET P, LARBAOUI D, ABDERRAHIM K, ZIROUT A, KOUIDRI M, BOULAHBAL M.

La chimiothérapie intermittente de la tuberculose pulmonaire Résultats obtenus à Alger chez des malades suivis de 1 à 5 ans. (XVIè congrés National de la tuberculose et des maladies respiratoires, Bordeaux 1970).

Rev. tub. Pneumol., 1970, 34, 666 - 668

9. CHAULET P, LARBAOUI D, GROSSET J, ABDERRAHIM K, ZIROUT A, KOUIDRI M, BOULAHBAL M.

La chimiothérapie intermittente de la tuberculose pulmonaire par l'association isoniazide plus streptomycine. Résultats obtenus à Alger chez des malades suivis de un à cinq ans.

in "Acquisitions récentes sur la tuberculose en Algérie 1970" - Ed. SNED, Alger, p. 115 - 125

10 CHAULET P, ABDERRAHIM K, YOUCEF G,

La chimiothérapie intermittente bihebdomadaire de la tuberculose pulmonaire par isoniazide et streptomycine - Résultats éloignés à 5 ans.

Communication au 2ème congrès Médical Maghrébin, Alger, Mai 1972 (à paraître).

11. GROSSET J, ABDERRAHIM K, CHAULET P, LARBAOUI D.

Résultats du traitement bihebdomadaire par isoniazide et streptomycine de 135 tuberculeux pulmonaires à Alger.

(19è Conf. Ind. de la Tuberculose, Amsterdam 1967)

Excerpta Medica, Série nº 164, 325 - 330

12. LARBAOUI D, ABDERRAHIM K.

Le traitement bihebdomadaire de la tuberculose pulmonaire par isoniazide et streptomycine avec ou sans phase continue initiale.

Rev. Tub. Pneumo . 1968, 32, 939 - 948

II - La chimiothérapie intermittente bihebdomadaire par isoniazide et streptomycine : références générales

15. ABDERRAHIM K, ZIROUT A, CHAULET P, LARBAOUI D.

L'organisation du traitement ambulatoire de la tuberculose pulmonaire en Algérie.

(21è Conférence Internationale de la Tuberculose, Moscou 1971 à paraitre)

16. AZZABI A.

Dépistage bacilloscopique et traitement intermittent de la tuberculose pulmonaire dans le cadre du Projet-Pilote du KEF (TUNISIE)

Thèse Bordeaux 1969, 82 p.

17. BIGNALL J.R.

Optimal Initial Chemotherapy

in "Recent Advances in Respiratory Tuberculosis"

Ed. CHURCHILL, London, 1968 p. 67 - 89

18. BOULAHBAL F, et BOULAHBAL M.

Etude de la sensibilité aux antibiotiques des bacilles tuberculeux isolés à Alger

Rev. Epidém. Med. Soc. et Santé Publique, 1971, 19, 703 - 714.

19. BURGHARD G, PETITJEAN R, SCHRANZ J, SCHERRER B.

Efficacité et possibilité d'application à titre ambulatoire dans notre région d'un traitement de la tuberculose pulmonaire par la triple association isoniazide-streptomycine-PAS (I.V.) en administration intermittente.

Rev. de la Tuberc. et Pneumo, 1970, 34 439-453

13. LARBAOUI D, CHAULET P, ABDERRAHIM K, ZIROUT A.

L'expérience Algérienne de la chimiothérapie intermittente de la Tuberculose Pulmonaire.

(Journées Médicales du Proche et du Moyen Orient, Beyrouth 1970) - à paraître -

14. SALHI M.R.

Le Traitement intermittent de la tuberculose pulmonaire.

Premiers essais d'application pratique à Alger.

Thèse - Alger 1966

20. BURGHARD G, PETITJEAN R, SCHERRER B, SCHRANZ J.

Possibilité dans notre région d'un traitement ambulatoire de la tuberculose pulmonaire par administration bihebdomadaire d'une triple association isoniazide - streptomycine et PAS en perfusion.

Rev. Tuberc. Pneumo . 1970, 34, 662 - 663.

21. BURZONI F.J.M., DURANTE C.

Treatment of patients with pulmonary tuberculosis by twice weekly intra-muscular injections of streptomycin and isoniazid a preliminary report of experience in MARRAKECH.

Tubercle, 1967, 48, 187 - 194

22. BURZONI F.J.M., DURANTE C.

Results of a trial in Morocco of intermittent treatment of pulmonary tuberculosis with combined streptomycin and isoniazid intra-muscularly.

Tubercle 1968, suppl., 49, 82 - 83.

23. BURZONI F, DURANTE C, CHICOU J, HETRICK G, MUNOZ I, RAS R, RABIER et BRUNEL.

Enquêtes thérapeutiques comparatives entre deux régimes médicamenteux intermittents. Résultats portant sur 965 malades.

Services antituberculeux du Maroc et du Sénégal.

24. CHAULET P.

Les problèmes du traitement de la tuberculose dans le contexte africain

(2è Conférence Régionale de la Tuberculose "Afrique et MADAGASCAR, avril 1970)

Bull. Un. Int. Tuberc. Suppl. Juil. 1971

25. CHEIKH EL GHANAMI Z.

L'organisation de la chimiothérapie de la tuberculose en Algérie

Résultats d'une enquête Nationale menée en 1971.

Thèse Alger 1971.

26. COUCKE C, LOUCIF M.S., CHAULET P,

Résultats préliminaires d'une enquête contrôlée sur la chimiothérapie intermittente de la tuberculose pulmonaire par isoniazide et streptomycine une fois par semaine.

(2ème congrés Médical Maghrébin, Alger - Mai 1972)

à paraître -

27. DAWSON J.J.Y.

The Use of intermittent chemotherapy in pulmonary tuberculosis.

Tubercle. 1966 - 47, 241.

28. DOYLE J.A., LAMBERTINI A., DOLMANN A.,
Intermittent chemotherapy with three Drugs in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis.
Tubercle, 1970, 51, 397 - 402

29. DUHAMEL Y, LEROUX A, MANDAROUX B, HAKIMI et MAUFFRET.
Résultats du traitement intermittent par l'association streptomycine et isoniazide dans la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tuberc. Pneumol., 1964, 28, 305 - 316

30. EAST AFRICAN AND BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILS
The Results from twelve to thirty-six months in patients submitted to two studies of primary chemotherapy for pulmonary tuberculosis in East Africa.
Tubercle, 1969, 50, 233 - 255

31. EAST AFRICAN AND BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILS
Isoniazid with thiacétazone (thioacetazone) in the treatment of pulmonary tuberculosis in East African
Second report of fifth investigation
Tubercle, 1970, 51, 353 - 357.

32. EL-GHARBI B, EL-MEKKI L.
Le traitement intermittent de la tuberculose pulmonaire : l'expérience Tunisienne.
Algérie Médicale 1969, 259 - 265.

33. FOURESTIER.

A propos de l'ouvrage de KUMAGAI

Presse Medicale 16 Mai, 1956, 1006

34. FOX W.

Organisational and administrative Considerations in the diagnosis and Treatment of Pulmonary Tuberculosis in the developing countries

Tubercle, 1968, 49, 332 - 346.

35. FOX W.

General Considerations in intermittent drug-Therapy of pulmonary tuberculosis.

Postgraduate Medical Journal 1971, 47, 729 - 736

36. FOX W.

Remarques Préliminaires sur l'état actuel de la chimiothérapie

(21e Conférence Internationale de la Tuberculose Moscou, 1971).

37. GROSSET J, BENHASSINE M.

La résistance primaire du bacille tuberculeux aux antibiotiques dans les hôpitaux d'Alger (années 1964-1966)

Rev. Tuberc. Pneumo . 1967, 31 , 475 - 490

38. HUTTON P.W., LUTALO .K., WILLIAMS A.W., TONKIN I.M., et FOX W.

Acute Pulmonary tuberculosis in East African : controlled trial of isoniazid in Combination with Streptomycin

Tubercle 1956, 37, 151

39. LAHLOU M.

Comparaison de deux régimes thérapeutiques intermittents ethionamide isoniazide et streptomycine - isoniazide

Bull. Un. Int. Tuberc., 1970, 43, 289, 294

40. LARBAOUI D, CHAULET P, ABDERRAHIM K, ZIROUT A, GROSSET J.

Etude contrôlée d'un traitement bihebdomadaire par isoniazide et ethionamide.

Bull. Un. Int. Tuberc., 1970, 43, 282-288

41. LARBAOUI D, GROSSET J, CHAULET P, BOULAHBAL F.

La résistance primaire en Algérie : signification épidémiologique.

Rapport à la 21è Conférence Internationale de la Tuberculose. Moscou 1971 - à paraître -

42. LUCCHESI M.

Signification clinique des tests de sensibilité de B.K. (Rapport à la 21è Conférence Internationale de la Tuberculose. Moscou 1971). - à paraître -

43. MACKAY DICK J. (1954)

Nursing the Tuberculous. LANCET, ii, 44

44. MAKAY DICK J.

Chemotherapy in tuberculosis

British Medical Journal 1959 2,100

45. MENON N.K.

Madras study of two once-weekly regimens : clinical aspects.

Bull. Un. Int. Tuberc. 1970, 43, 271-275

46. NAZARETH D, DEVADATTA S, EVANS C, FOX W, JANARDHANAM D, MENON N.K, RADHAKRISHNA S, RAMAKRISHNAN C.V., STOTT H, TRIPATHY S.P, VELU S.

A two-year follow-up of patients with quiescent pulmonary tuberculosis following a year of chemotherapy with an intermittent (twice-weekly) regimen of isoniazid plus streptomycin or a daily regimen of isoniazid plus PAS.

Tubercle (London) 1966, 47, 178-189.

47. O.M.S.

7è rapport du Comité d'experts de la Tuberculose

1969 - rapp. Techn. n° 195.

48. O.M.S.

8è rapport du Comité d'experts de la Tuberculose

1964 - rapp. techn. n° 290

49. POOLE G, STRADLING P.

The long term use of intermittent streptomycin plus isoniazid in the treatment of tuberculosis.

Tubercle 1965, 46, 290.

50. RAMAKRISHNAN C.V., DEVADATTA S, EVANS C, FOX W, MENON N.K, NAZARETH D, RADAKRISHNA S, SAMBAMOORTHY S, STOTT H, TRIPATHY S.P, VELU S.

A four year follow-yp of patients with quiescent pulmonary tuberculosis et the of a year of chemotherapy with twice weekly isoniazid plus streptomycin or daily isoniazid plus PAS.

Tubercle 1969, 50, 115-124.

51. RIST N.

Signification des résultats des tests de sensibilité du bacille tuberculeux.

(21è Conférence Internationale de la Tuberculose Moscou 1971) - à paraître -

52. SINGAPORE TUBERCULOSIS SERVICES - BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION.

A controlled clinical trial of the role of thiacetazone containing regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis in Singapore

Tubercle 1971, 52, 88-115.

53. STRADLING P., POOLE G.

Twice-weekly streptomycin plus isoniazid for tuberculosis

Tubercle 1970, 51, 44, 45.

54. TOUALBI M.

Les problèmes de la lutte antituberculeuse dans le Titteri.

Thèse Alger, 1972.

55. TUBERCLE (Leading article)

Intermittent chemotherapy

Tubercle 1967, 48, 58 - 61.

56. TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY CENTRE, MADRAS.

Intermittent treatment of pulmonary tuberculosis. A concurrent comparison of twice-weekly isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus p-aminosalicylic acid in domiciliary treatment.

Lancet, 1963, i, 1078.

57. TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY CENTRE, MADRAS.

A concurrent comparison of intermittent (twice-weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis.

Bull. Wld. Hlth. Org., 1964, 31, 247-271.

58. TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY CENTRE, MADRAS.

A controlled comparison of a twice-weekly and three once-weekly regimens in the initial treatment of pulmonary tuberculosis.

Bull. Wld Hlth Org, 1970, 43, 143-206.

59. TYRRELL, W.F.

Bed rest in the treatment of pulmonary tuberculosis

LANCET 1956, 1, 821.

60. Union Internationale contre la Tuberculose.

Comparaison (selon la méthode des essais thérapeutiques contrôlés) de trois régimes chimiothérapiques auto-administrés et supervisés dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Bull. Un. Int. Tuberc, 1970, 44, 8, 56.

61. W.H.O. Collaborating centre for tuberculosis chemotherapy. Prague

A comparative study of daily and twice - weekly continuation regimens of tuberculosis chemotherapy, including a comparison of two durations of sanatorium treatment

First report : the results at 12 months.

Bull. Wld. Org. 1971, 45, 573 - 591.

Vu le Président du Jury

Signé :

Vu le Doyen

Signé :

Vu et permis d'imprimer

Alger, le

Le Directeur de l'Enseignement Supérieur

Signé :